

# **PARTICIPACIÓN DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL EN LA INVESTIGACIÓN NO COMERCIAL CON MEDICAMENTOS**

Begoña Gómez  
Servicio de Farmacia  
Hospital Clínic Barcelona

Zaragoza, 2009

# Normativa europea:



-Directiva 2001/20/CE: buenas prácticas clínicas en EC con mtos en humanos → RD223/2004

-Normas sobre buena práctica clínica – Topic E6 step 5: Note for guidance on Clinical Practise CMP/ICH/135/95

-Directiva 2003/94/CE: prácticas correctas de fabricación de mtos de uso humano e investigación. Anexo 13: Normas de correcta fabricación de mtos en investigación

-Directiva 2005/28/CE: buenas prácticas clínicas respecto a los mtos en investigación en humanos y requisitos para autorizar su fabricación o importación

## **RD223/04**

Medicamentos en investigación



### Artículo 31. Fabricación

1. Previa autorización de la AEMPS
2. Fabricante autorizado para el ejercicio de su actividad
3. Acondicionamiento final en un servicio de farmacia hospitalario: excluido de la autorización
4. Obligatoriedad de cumplir las NCF-Anexo 13

### Artículo 32. Importación

Artículo 33. Etiquetado. Anexo 13.



# Normativa europea:



- Directiva 2001/20/CE: buenas prácticas clínicas  
- en EC con mtos en humanos → **RD223/2004**

- Normas sobre buena práctica clínica – Topic E6 step 5:  
Note for guidance on Clinical Practise CMP/ICH/135/95

- Directiva 2003/94/CE: prácticas correctas de  
fabricación de mtos de uso humano e investigación.  
Anexo 13: Normas de correcta fabricación de mtos en  
investigación

- Directiva 2005/28/CE: buenas prácticas clínicas  
respecto a los mtos en investigación en humanos y  
requisitos para autorizar su fabricación o importación  
→ **SCO/256/07**

## Directiva 2005/28/CE

### Capítulo 3. Autorización de fabricación o importación

#### Artículo 9

1. La autorización se exigirá para fabricación total o parcial, y para las operaciones de división, acondicionamiento o presentación.
2. La autorización no se exigirá para la reconstitución anterior a la utilización o para el acondicionamiento si se realizan en hospitales o por otras personas legalmente autorizadas para efectuar dichas operaciones



**Orden SCO/256/2007**: principios y directrices de BPC y requisitos para autorizar la fabricación/importación de mtos en investigación

Artículo 3.

1. Autorización previa de la AEMPS
2. No se exigirá para el acondicionamiento realizado en un SF autorizado si los mtos se utilizan en el mismo centro sanitario

Cuando en un EC no comercial, un SF desee realizar una operación de fabricación distinta deberá solicitar una autorización previa a la AEMPS y sólo se podrá utilizar el mto para ese EC. La AEMPS acordará con las CCAA los procedimientos de verificación de las NCF.



## El ensayo QUIREDEX

Ensayo Clínico multicéntrico nacional, promovido por un grupo cooperativo, en fase IV, con distribución aleatoria (1:1), estratificado, abierto, controlado con observación y abstención terapéutica hasta que se objetive progresión de la enfermedad, para evaluar el tiempo hasta progresión, eficacia y toxicidad del esquema ReDex: nueve ciclos de inducción de lenalidomida (vo, 25 mg qd, 21 días de cada ciclo de 28 días) + dexametasona (vo, 20 mg qd, los días 1-4, y 12-15 cada 28 días), seguido de un tratamiento de mantenimiento con bajas dosis de ReDex (lenalidomida 10 mg qd durante 21 días cada 2 meses, y dexametasona 10 mg qd, los días 1-4 y 12-15 cada 2 meses), en 120 pacientes con mieloma múltiple (MM) smoldering con alto riesgo de progresión a MM sintomático que no hayan recibido previamente tratamiento alguno para su enfermedad.

## El ensayo QUIREDEX

### Inducción

- Lenalidomida vo 25 mg qd (21 días de cada ciclo) + dexametasona vo 20 mg qd (1-4 y 12-15 cada 28 días)
- Observación terapéutica

### Mantenimiento

- Lenalidomida vo 10 mg qd (21 días cada 2 meses) + dexametasona vo 10 mg qd (1-4 y 12-15 cada 2 meses)
- Observación terapéutica



**El ensayo CC-5013-MM-018** (MM recurrente o refractario)

-Lenalidomida vo 25 mg qd (21 días de cada ciclo) +

dexametasona vo 40 mg qd (1-4, 9-12, 17-20 en ciclos del 1 al 4, y días 1-4 a partir de ciclo 5)

**El ensayo CC-5013-MM-015** (MM nuevo diagnóstico)

-Lenalidomida vo 10 mg qd

-Placebo

ambos con melfalán +prednisona



## Operaciones farmacéuticas en QuiReDex:

1. Fabricación de mto (encapsulación) a partir de materia prima (polvo): dexametasona de 10, 20 y 5 mg
2. Fabricación de placebo (encapsulación) a partir de almidón polvo
3. Acondicionamiento primario. Etiquetado.
4. Uso en centros externos: envíos nacionales (13 centros)

**Lenalidomida:** proporcionada por el fabricante

**Dexametasona:** sólo disponible comercialmente en comprimidos de 1 mg

## Cronograma de los hechos:

1. Publicación de la SCO/256/07 el 05.02.07
2. Reunión del grupo de Ensayos Clínicos de la SEFH.  
Puesta en común. Propuesta de acciones.
3. Primer contacto promotor-Servicio de Farmacia
4. Presentación del EC a los Comités: 3.03.07
5. Redacción de los PNTs (1ª versión 19.04.07) 
6. Lo aprueba el Comité de referencia el 08.05.07
7. Conformidad del H. Clínic: 18.05.07
8. Carta de aceptación del Director Médico: 21.06.07 




## Cronograma de los hechos:

9. Inspección de la Unitat d'Inspecció de l'Assistència Sanitària i del Servei de Control Farmacèutic i Productes Sanitaris: 18.07.07 

10. Autorización de la AEMPS: 23.07.07

11. Requerimiento de medidas correctoras correspondientes al Jefe de Servicio: 03.08.07 

12. Respuesta del SF: 04.09.07 


13. Se fabrican cápsulas y se realiza el primer envío al Hospital Clínico Universitario de Salamanca: 19.10.07 

## Cronograma de los hechos:

14. Nueva carta de requerimientos del Departament de Salut:  
13.11.07

15. Visita de inicio a Farmacia: 14.11.07

16. Respuesta de Farmacia al nuevo escrito: 16.11.07 

17. Autorización definitiva del Departament de Salut:  
23.11.07 

18. Segunda versión de los PNTs: 05.12.07

19. Aclaraciones de la Agencia Portuguesa de Medicamentos

20. Envío certificados de la gelatina de las cápsulas

21. Autorización de los CEICs portugueses





# Fabricación

- ▶ El Servicio de Farmacia podrá fabricar total o parcialmente medicamentos incluyendo operaciones de división, acondicionamiento o presentación de medicamentos en investigación
- ▶ Autorización específica de la AEMPS para cada medicamento, estableciéndose los requisitos para la fabricación
- ▶ El medicamento solo se podrá utilizar en el EC concreto
- ▶ Elaborar de acuerdo con los principios y directrices detalladas en la Guía de Normas de Correcta Fabricación de medicamentos



# Requisitos de Fabricación

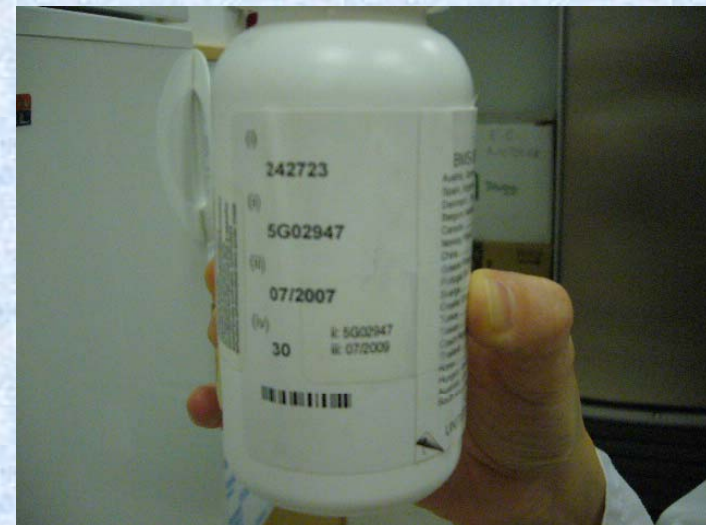


- ▶ **Registros de fabricación, control y acondicionamiento de lotes**
- ▶ **Deben conservarse registros de los lotes con el suficiente detalle para que pueda reconstruirse adecuadamente la secuencia de operaciones.**
- ▶ **Certificados de análisis de los lotes de medicamentos en investigación**



# Acondicionamiento final

- Se puede realizar un acondicionamiento final en el Servicio de Farmacia siempre que los medicamentos vayan a ser utilizados únicamente en el hospital o en otro centro que sea dependiente del servicio de farmacia.
- Reenvasado y/o acondicionamiento final: caso de dobles ciegos, siempre con las adecuadas normas de envasado y etiquetado





# Preparación

Se realizará con los medicamentos que necesiten preparación para su administración:

- ▶ Infusiones para mezclas intravenosas
- ▶ Preparaciones estériles
- ▶ Citostáticos

La forma de preparación estará debidamente documentada

Seguirán los **PNTs** correspondientes para su **trazabilidad**

# Etiquetado

- El **etiquetado** de las muestras debe incluir:

Código protocolo	Nº unidades
Forma galénica	Lote
Caducidad	Entidad elaboradora
Nº kit	Condiciones de conservación

## “Muestras para investigación clínica”

- Los medicamentos comerciales utilizados en ensayos clínicos se han de **reetiquetar** con etiquetas apropiadas, el proceso se ha de realizar con un testigo y documentarse.

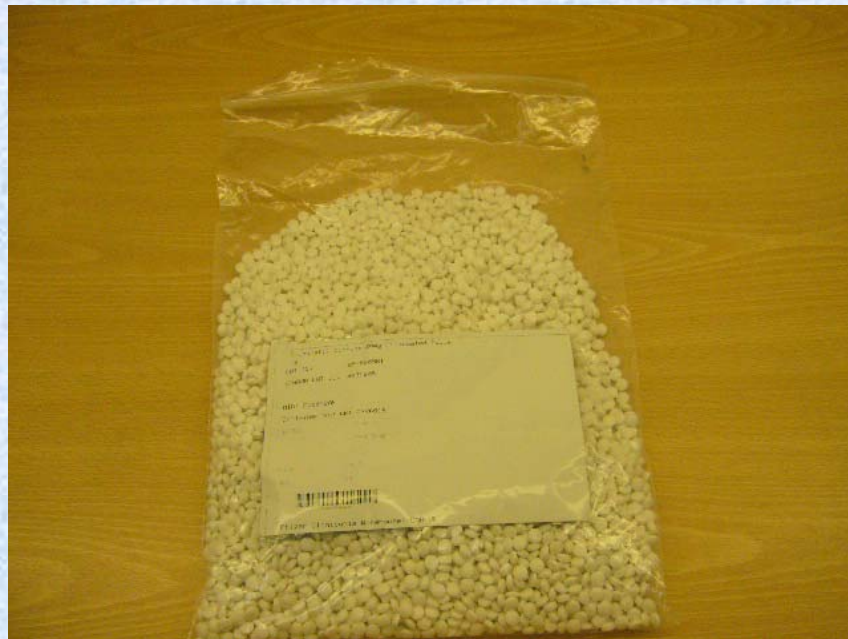
**OTROS EJEMPLOS DE  
FABRICACIÓN Y/O  
ACONDICIONAMIENTO EN UN  
SERVICIO DE FARMACIA  
HOSPITALARIO**



# *Efecto de la administración prolongada de albúmina y midodrina en la prevención de complicaciones en pacientes en lista de espera de trasplante hepático*



***Estudio de los efectos de sildenafil en combinación con rehabilitación pulmonar sobre la tolerancia al esfuerzo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión pulmonar***





**Progesterona vaginal como tratamiento de mantenimiento en gestantes con amenaza de parto pretérmino. Ensayo clínico aleatorizado, enmascarado a doble ciego y controlado con placebo**





**OTROS EJEMPLOS DE  
FABRICACIÓN O  
IMPORTACIÓN AÚN NO  
RESUELTOS ...**

**Eficacia del aripiprazol para el tratamiento de la Anorexia nerviosa en población infanto-juvenil: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (aripiprazol 2 mg)**

**Utilidad del tratamiento antibiótico en las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sin purulencia en el esputo: ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego de eficacia y seguridad (moxifloxacino).**

**Estudio aleatorizado y abierto de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de dosis repetidas de bevacizumab intravítreo en pacientes con edema macular uveítico (acetónido de triamcinolona).**

**Farmacocinética y farmacodinámica del mivacurio en los pacientes tratados de forma crónica con anticomiciales (ecotiopato como reactivo).**

¿Es posible que el Servicio de Farmacia prepare placebos o modifique medicamentos para ser enmascarados?

- ▶ El Servicio de Farmacia podrá preparar placebos o encapsular comprimidos para su enmascaramiento
- ▶ Para ello necesita autorización previa de la AEMPS
- ▶ Únicamente tendrá validez para el medicamento que hubiera motivado la solicitud sea empleado en el ensayo clínico.



## Ideas finales....

1. Sólo en el caso de ensayos no comerciales...
2. El acondicionamiento final de mtos en investigación utilizados en el mismo centro no requiere un permiso especial.
3. Todo el resto de procesos requiere un permiso especial de la AEMPS y de la CA correspondiente, que valorará el cumplimiento de las NCF.
4. El acondicionamiento y posterior envío a centros externos también requiere permiso especial.
5. Queda limitada y, a veces, imposibilitada, la fabricación en los Servicios de Farmacia de mtos para EC, teniendo que buscar la fabricación o análisis necesarios en laboratorios farmacéuticos externos.

Si tienes un proyecto propio ....

Antes de nada .....

Consulta a tu farmacéutico si .....



- El fármaco/s se puede conseguir de manera razonable (materia prima o producto acabado)
- Es posible la fabricación en el SF
- Es posible realizar el enmascaramiento



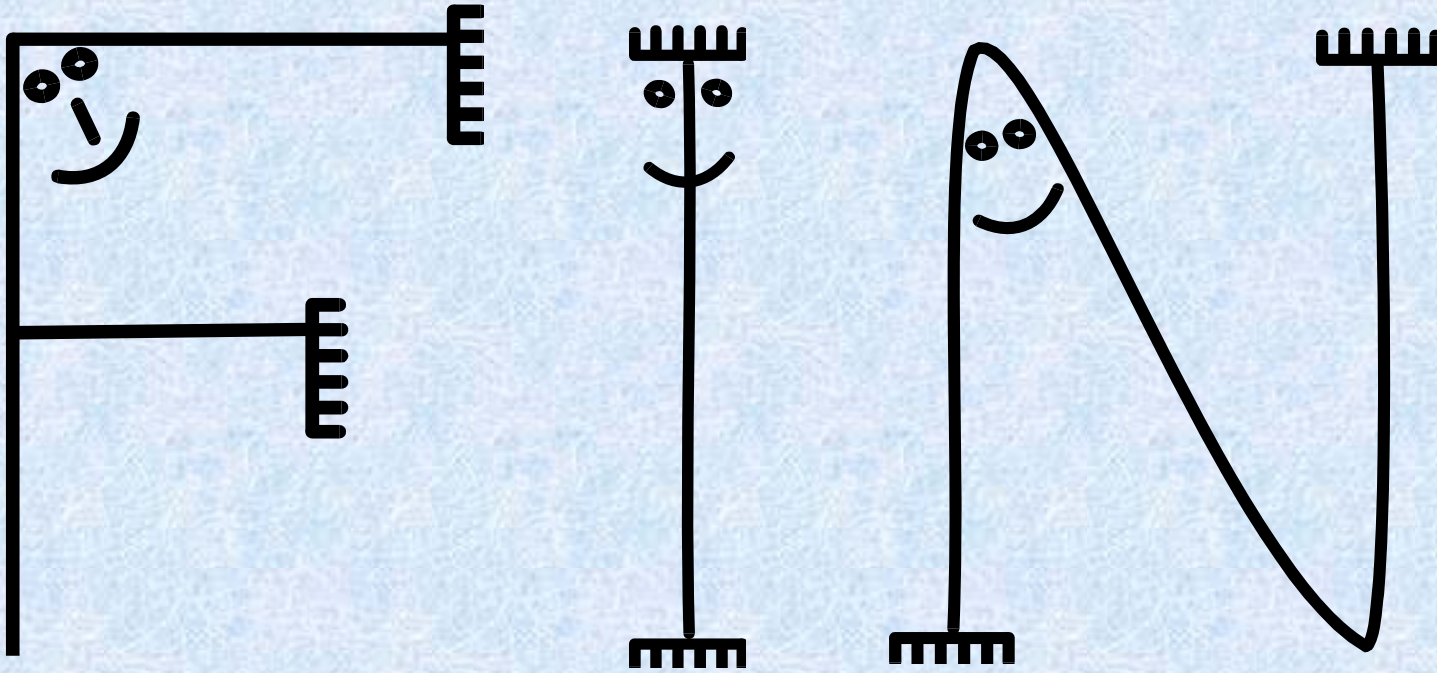
Lea las instrucciones



de este Medicamento y



consulte al Farmacéutico





## PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO PARA LA ELABORACIÓN, ACONDICIONAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN DE DEXAMETASONA CÁPSULAS.

CÓDIGO ENSAYO: QuiReDex  
PROMOTOR: Fundación PETHEMA

### 1) Introducción y Generalidades:

El promotor del estudio (Fundación PETHEMA) ha solicitado a la Agencia de Ensayos Clínicos del Servicio de Farmacia del Hospital Clínic de Barcelona, la elaboración, acondicionamiento y suministro a los demás centros que participan en el estudio de las cápsulas de dexametasona de 5, 10 y 20 mg, para el ensayo de referencia.

La fabricación se realizará en el laboratorio del Servicio de Farmacia del Hospital Clínic de Barcelona. La persona a cargo de la fabricación de medicamentos en investigación será la Dra. Begoña Gómez, responsable de la Agencia de Ensayos Clínicos, doctora en Farmacia y Especialista en Farmacia Hospitalaria, y en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas.

Para preparar las fórmulas en el laboratorio se utiliza un programa propio, que realiza y controla los siguientes procesos:

- pesada de los productos de la fórmula a realizar en balanza calibrada
- certificado de pesada
- emisión de etiquetas finales
- adjudicación de un lote interno para las sustancias (distinto del del proveedor)
- control de peso del producto acabado

### 2) Recepción de la muestra:

- Tanto el principio activo (dexametasona) como el excipiente (mezcla de celulosa microcristalina y sílice coloidal) se reciben con el certificado de análisis correspondiente del fabricante. Para cada una de las entradas del material se verifica el nº de lote, caducidad y se archiva el correspondiente certificado de análisis. Así mismo, se emite una Ficha de Control de Materia Prima (para principio activo, y para excipiente).
- Se introduce la cantidad de cada producto recibido en el sistema informático.
- Se genera un nº de lote interno para cada una de las muestras de principio activo y excipiente.
- Se anota al lado del nº de lote interno adjudicado, el lote del fabricante, para saber su correspondencia.

### 3) Preparación de las cápsulas

#### 3.1. Generalidades

El total de pacientes del estudio es 120 (N), de los cuales 60 recibirán tratamiento con lenalidomida y dexametasona, y 60 no recibirán tratamiento.

El tratamiento de inducción consiste en dexametasona 20 mg qd (1 cápsula de 20 mg) durante 4+4 días (total de 8 días) durante 9 ciclos (de 28 días), lo cual supone un total de 72 cápsulas de 20 mg por paciente en este periodo.

En el periodo de mantenimiento la dosis será de 10 mg qd (1 cápsula de 10 mg) durante 4+4 días durante 9 ciclos aproximadamente (de 2 meses), lo cual supone un total de 72 cápsulas por paciente en este periodo.

El total de cápsulas a preparar para el ensayo será de 5.600 cápsulas de 20 mg y 14.400 cápsulas de 10 mg. Teniendo en cuenta que, en cada proceso de encapsulación se elaboran 300 cápsulas como máximo, debería repetirse la operación aproximadamente 19 veces (para 20 mg) y 48 veces (para 10 mg)(margen suficiente para suplir pérdidas u otros imprevistos).

Se utilizarán cápsulas de gelatina de color amarillo del nº 2 para la dosificación de 20 mg, de color rojo para 10 mg, y verde para 5 mg.

#### 3.2. Modus operandi para cada lote (proceso de encapsulación) de cápsulas de 20 mg

- Se tomará la precaución de no fabricar ningún otro medicamento (para investigación o no) en el laboratorio, mientras se estén elaborando las cápsulas del ensayo.
- Anotar en el libro recetario la preparación a realizar.
- Limpiar la balanza con un cepillo o pincel, asegurándose de que no quedan restos de otras preparaciones. Repetir después de la pesada y firmar en un aparte del "Certificado de Pesada", para corroborar que se ha realizado la limpieza.
- Pesar mediante el sistema informático 6g de dexametasona y la cantidad requerida de excipiente según volumen total de cápsulas.
- Conservar registro de pesada que contiene: día, persona que lo realiza (usuario codificado) y que lo valida (farmacéutico), cantidad pesada y sustancia, margen de error +/- 1% .
- Mezclar la dexametasona con el excipiente hasta total homogeneidad.
- Colocar las cápsulas en el encapsulador hasta un total de 300 cápsulas
- Separar automáticamente la cabeza del cuerpo de las cápsulas
- Repartir la mezcla homogéneamente por todas las cápsulas
- Cerrar las cápsulas de forma semiautomática
- Sacar las cápsulas del encapsulador y depositarlas sobre un papel de filtro limpio y suficientemente amplio para poder contener las 300 cápsulas de manera holgada
- Limpiar las cápsulas de mezcla sobrante con ayuda de un pequeño cepillo o pincel
- Realizar un control de uniformidad de peso, según farmacopea británica (más restrictiva que la Farmacopea Española, "Uniformidad de contenido de las preparaciones unidosis, Ensayo B", de aplicación en España). Si es correcto, pasar al siguiente punto (envasado). Si no es correcto, anotar igualmente la preparación en el libro recetario y desechar el lote.
- Guardar las cápsulas utilizadas en el control de pesada (10) en una bolsita etiquetada hasta el final del ensayo, por si fuese necesario un análisis o pesada posterior.
- Colocar las cápsulas en un frasco de polietileno
- Etiquetar el frasco con el siguiente texto:
  - o Cápsulas de dexametasona: mg
  - o Lote de preparación nº xxxxxxxx
  - o Fecha de fabricación



- o Caducidad: 1 año a partir de la fecha de fabricación (siempre que esta fecha no sea superior a la fecha de caducidad de la materia prima o el excipiente)
- Guardar el frasco cerrado en el área de ensayos clínicos (condiciones de conservación: 1ª ambiente, por debajo de 26° C).
- Repetir el proceso las veces necesarias.
- Poner especial atención en no mezclar nunca cápsulas procedentes de lotes (procesos de encapsulación) diferentes.

### 3.3. Modus operandi para cada lote (proceso de encapsulación) de cápsulas de 10 mg

- Se tomará la precaución de no fabricar ningún otro medicamento (para investigación o no) en el laboratorio, mientras se esté elaborando las cápsulas del ensayo.
- Anotar en el libro recetario la preparación a realizar
- Limpiar la balanza con un cepillo o pincel, asegurándose de que no quedan restos de otras preparaciones. Repetir después de la pesada y firmar en un aparte del "Certificado de Pesada", para corroborar que se ha realizado la limpieza.
- Pesar mediante el sistema informático 3g de dexametasona y la cantidad requerida de excipiente según volumen total de cápsulas.
- Conservar registro de pesada que contiene: día, persona que lo realiza (usuario codificado) y lo valida (farmacéutico), cantidad pesada y sustancia, margen de error +/- 1%.
- Mezclar la dexametasona con el excipiente hasta total homogeneidad.
- Colocar las cápsulas en el encapsulador hasta un total de 300 cápsulas
- Separar automáticamente la cabeza del cuerpo de las cápsulas
- Repartir la mezcla homogéneamente por todas las cápsulas
- Cerrar las cápsulas de forma semiautomática
- Sacar las cápsulas del encapsulador y depositarlas sobre un papel de filtro limpio y suficientemente amplio para poder contener las 300 cápsulas de manera holgada
- Limpiar las cápsulas de mezcla sobrante con ayuda de un pequeño cepillo o pincel
- Realizar un control de uniformidad de peso, según farmacopea británica (más restrictiva que la Farmacopea Española, "Uniformidad de contenido de las preparaciones unidosis, Ensayo B", de aplicación en España). Si es correcto, pasar al siguiente punto (envasado). Si no es correcto, anotar igualmente la preparación en el libro recetario y desechar el lote.
- Guardar las cápsulas utilizadas en el control de pesada (10) en una bolsita etiquetada hasta el final del ensayo, por si fuese necesario un análisis o pesada posterior.
- Colocar las cápsulas en un frasco de polietileno
- Etiquetar el frasco con el siguiente texto:
  - o Cápsulas de dexametasona: mg
  - o Lote de preparación nº xxxxxxxx
  - o Fecha de fabricación
  - o Caducidad: 1 año a partir de la fecha de fabricación (siempre que esta fecha no sea superior a la fecha de caducidad de la materia prima o el excipiente)

- Guardar el frasco cerrado en el área de ensayos clínicos (condiciones de conservación: 1ª ambiente, por debajo de 26° C).
- Repetir todo el proceso las veces necesarias.
- Poner especial atención en no mezclar nunca cápsulas procedentes de lotes (procesos de encapsulación) diferentes.

## 4) Acondicionamiento

### 4.1. Generalidades

Cada paciente recibirá los frascos necesarios de cápsulas de dexametasona 20 mg, y de cápsulas de 10 mg, para cada periodo. El médico entregará los de 20 mg en la fase de inducción, y el segundo en la fase de mantenimiento.

Los frascos para la fase de inducción contendrán 8 cápsulas (+ 2 cápsulas) de 20 mg.

Los frascos para la fase de mantenimiento contendrán 8 cápsulas (+ 2 cápsulas) de 10 mg.

### 4.2. Modus operandi

- Tomar el/los frasco/s que contiene/n cápsulas de dexametasona 20 mg ó 10 mg (uno u otro, nunca de las dos dosificaciones a la vez).
- Provistos de guantes estériles de látex y con ayuda de unas pinzas, traspasar 10 cápsulas de 20 mg a un frasco de polietileno de tamaño apropiado, y otras 10 cápsulas de 10 mg a otro frasco de tamaño similar.
- Se tomará la precaución de no mezclar en un mismo frasco, cápsulas de lotes de fabricación diferentes. Los procesos de acondicionamiento para cápsulas de 20 y 10 mg no deben realizarse simultáneamente.
- Etiquetar los frascos con la siguiente leyenda:
  - o Cápsulas de dexametasona 20 mg (ó 10 mg)
  - o Contenido 10 cápsulas
  - o Código del ensayo: QuiReDex
  - o Sólo para investigación clínica
  - o Caducidad: día/mes/año
  - o Lote de fabricación: xxxxx
  - o Iniciales de paciente: -----; Nº de paciente: -----

## 5) Envíos de medicación a los centros participantes.

### 5.1. Generalidades

El promotor proveerá a la Agencia de Ensayos Clínicos de un listado actualizado de todos los centros participantes en el estudio, con la siguiente documentación para cada uno de ellos:

- Nombre del centro
- Investigador principal
- Farmacéutico responsable
- Dirección de envío de medicación
- Copia de la Conformidad del Centro

Cada centro participante en el ensayo solicitará medicación para un paciente o varios, con la suficiente antelación. Se permitirá el almacenaje de frascos de medicación en los centros, si éstos acreditan adecuadas condiciones de conservación.

### 5.2. Modus operandi

- Cuando un centro necesite medicación, enviará una petición por fax o correo electrónico a la Agencia de Ensayos Clínicos al nº 93.227.57.86, dentro del horario de lunes a viernes, de 9 a 17h.
- El envío se realizará, como máximo, 48h después de recibida la petición en horario válido.
- Se enviarán por mensajero los frascos pedidos para cada paciente, junto con un recibí con los datos del envío.
- La medicación deberá ser revisada por el farmacéutico (o persona en quien él delegue) de cada centro, que firmará el recibí en caso de conformidad, y lo retornará por fax a la Agencia de Ensayos Clínicos.
- En la Agencia de Ensayos Clínicos, se dispondrá de un apartado para cada centro en la carpeta del estudio (además de otro archivo exclusivo para el Hospital Clínic), donde se almacenarán las peticiones de medicación de cada centro y recibís correspondientes.

#### **6) Cápsulas de 5 mg**

En previsión de que algunos pacientes necesiten, durante el periodo de mantenimiento, una reducción en la dosis de dexametasona, también se fabricarán cápsulas con 5 mg. Considerando que la mitad de los pacientes necesiten dicha reducción, se fabricarían aproximadamente 5.100 cápsulas de 5 mg (17 procesos de encapsulación).

El proceso de fabricación, acondicionamiento y etiquetado de las cápsulas será igual al descrito con anterioridad para las dosificaciones de 10 y 20 mg (pesada de 1.5g de principio activo). La distribución a los centros y, de éstos a los pacientes, dependerá de las necesidades.




**CERTIFICADO DE ANÁLISIS**

CERTIFICATE OF ANALYSIS

02/05/2005

Pág.: 1

Alberán: 17485

**DEXAMETASONA Ph.Eur.**  
*Dexamethasonum*

 Fórmula:  $C_{22}H_{29}FO_5$   
 PM: 392.5  
 N° CAS: 50-02-2

 N° Lote / Batch N°: 05B2406  
 N° Análisis / Analysis N°: 0514614  
 Próximo Control Analítico / Retest: 02/2010

INCI:

**Características:** Polvo cristalino blanco o casi blanco. Prácticamente insoluble en agua, bastante soluble en etanol, poco soluble en cloruro de metileno.

**Description:** White or almost white, crystalline powder. Practically insoluble in water, sparingly soluble in ethanol, slightly soluble in methylene chloride.

ENSAYOS / TESTS	ESPECIFICACIONES / SPECIFICATIONS	RESULTADOS / RESULTS
Identificación <i>Identification</i>	A, B, C, D, E	Conforme <i>Conforms</i>
Rotación óptica específica <i>Specific optical rotation</i>	+ 75° - + 80°	Positiva + 79.1°
Sustancias relacionadas <i>Related substances</i>	Test Ph.Eur. (HPLC) <i>Ph.Eur. Test</i>	Conforme <i>Conforms</i>
Pérdida por desecación <i>Loss on drying</i>	< 0.5 %	Conforma <i>Conforms</i>
Riqueza <i>Assay</i>	97.0 - 103.0 %	101.9 %
Tamaño de partícula <i>Particle size</i>	99 % < 25 µm	Conforme <i>Conforms</i>

Anexo 1

13 - EL INFLUJO DE LOS RECURSOS

No aplica.

**OBSERVACIONES:** Cumple Ph.Eur.**REMARKS:** Complies with Ph.Eur.**CONSERVACIÓN:** En envase bien cerrado, protegido de la luz**STORAGE:** Store in a well-closed container, protected from light

  
 Anna Codina / Directora Técnica

23 FEB 2007

**FICHA TÉCNICA DE ELABORACIÓN**

NOMBRE: CAPSULAS DEXAMETASONA 10 mg

FORMA FARMACÉUTICA:

Nº.: 001178

Datos de la fórmula magistral o preparado oficial

Dp. / (copia receta facultativo)	Cantidad	Unid.
DEXAMETASONA	3,00	g
EXCIPIENTE Nº 1 para cápsulas	41,00	g

Utillaje necesario:

Material de acondicionamiento: BCT250 BOTELLA CRISTAL TOPACIO 250

**MODUS OPERANDI:**

Pesar ambos componentes y mezclarlos. Trabajar en el capsulador semiautomático.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS, QUÍMICAS Y GALÉNICAS DEL PREPARADO Densidad (g/ml): 0,00  
de 10 mg Nº 2 amarillas**ETIQUETADO, CADUCIDAD Y  
CONSERVACIÓN:**

Caducidad (días): 365

Conservación: Tº AMBIENTE

MUESTRA ETIQUETA:

INFORMACION AL PACIENTE:

OBSERVACIONES: Cápsulas del nº 2 amarillas

VALIDACIÓN DEL FARMACÉUTICO:

FECHA:

**CERTIFICADO DE PESADAS**

NLR: 77332		<b>CAPSULAS DEXAMETASONA 10 mg</b>		
Cantidad:	300,00 Ud	Fecha de planificación:	11/12/2007	
Materia Prima	Lote	Cantidad	Error	Usuario
DEXAMETASONA	9311	Teórica:	3,00 g	36846
			3,01 g	
		Real:	3,01 g	-0,33%
EXCIPIENTE N° 1 para cápsulas	2	Teórica:	41,00 g	36846
			41,04 g	
		Real:	41,04 g	-0,10%
Total fórmula:		44,05 g		

Resultado: **APTO**  
 Observaciones: Estado QUIRODEX. DR. BLADE

*Dexametasona Pepton. lote: 0743296 Cod: 11/2011*  
*Veron*





Barcelona 21 de junio de 2007

Josep M<sup>a</sup> Piqué, en calidad de Director Médico del *Hospital Clínic i Provincial de Barcelona*, y en referencia al ensayo clínico abajo indicado:

Código: QuiReDex

Título: Estudio nacional, multicéntrico, aleatorizado, abierto, fase III de Revlimid (Lenalidomida) más Dexametasona (Redex) versus observación en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) quiescente (MM smoldering) con alto riesgo de progresión a MM sintomático.

Promotor: Fundación PETHEMA

Investigador principal: Joan Bladé Creixentí.

EUDRA CT: 2007-000649-36

DECLARO que tengo conocimiento de que el medicamento *Dexametasona cápsulas, de 5, 10 y 20 mg*, será fabricado en el Servicio de Farmacia del *Hospital Clínic i Provincial de Barcelona* para los pacientes reclutados en dicho ensayo, según los Procedimientos Normalizados de Trabajo de la Agencia de Ensayos Clínicos del centro, y que asumo las responsabilidades que de ello se pudieran derivar.

Fdo.  
Dr. Josep M<sup>a</sup> Piqué

  
**CLÍNIC**  
**BARCELONA**  
Hospital Universitari  
DIRECCIÓ  
MÈDICA

+100  
1700 - 2000

HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA  
Villarroel, 170 - 08036 Barcelona (España)  
Tel. 93 227 54 00 Fax 93 227 54 54  
www.hospitalclinic.org



0115  
211/2007

Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut  
Direcció General  
de Recursos Sanitaris

Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut i Seguretat Social  
Direcció General de Recursos Sanitaris  
Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris

Acta d'inspecció

Data  
18/07/07

Nom del centre o empresa inspeccionada			
SERVEI DE FARMÀCIA HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL			
Adreça		Telefón	932275479
Villaroel, 170 Escala 8 sotan.		FAX	932275457
Codi	Població		
03036	BARCELONA		
Codi de la inspecció	Data d'inici	Data de finalització	Tipus d'inspecció
INS07-152a	18/7/2007	18/7/2007	inicial
Nom dels representant/s del centre/empresa inspeccionada		Nom del/s inspector/s	
Dr. Carles Codina. Consultor senior		Xavier Casterad i Joan Roig	

En la data que s'indica més amunt s'ha realitzat, la inspecció del centre que s'especifica en l'apartat anterior.

Aquesta visita d'inspecció es fa per tal de comprovar si el laboratori aplica adequadament les Normes de Correcta Fabricació de medicaments en la fabricació de medicaments per assaigs clínics.

Durant la inspecció s'han visitat les àrees de fabricació de càpsules, recepció de matèria primera, condicionament de càpsules i mostrateca.

Atén la visita d'inspecció el senyor Carles Codina, Consultor Senior del Servei de Farmàcia del Hospital Clínic, per absència del Cap del Servei senyor J. Ribas Sala i de la senyora Begoña Gómez farmacèutica responsable de l'Agència de preparació de mostres per a assaigs clínics.

Durant la inspecció es verifica el procediment aprovat per a la preparació de càpsules de dexametasona per a l'assaig clínic QUIREDEX per al qual es necessiten 560 envasos de 10 càpsules de dexametasona 20 mg, 1440 envasos de 10 càpsules de dexametasona 10-mg, i 510 envasos de 10 càpsules de dexametasona 5 mg.

Es preveuen preparar seguint procediments idèntics als que ha utilitzat el Servei de farmàcia per tal d'elaborar càpsules de dexametasona com a fórmules magistrals. La matèria primera utilitzada es dexametasona i un excipient a base de sílice i cel·lulosa, preparat pel proveïdor FAGRON. La recepció i aprovació de la matèria primera es fa en base al butlletí analític del proveïdor sense efectuar cap test addicional. Els proveïdors majoritaris de principis actius són FAGRON i PANREAC. En el cas de la dexametasona, FAGRON ha fet els següents controls analítics: identificació, punt de fusió, rotació òptica, substàncies relacionades, pèrdua per dessecació i riquesa. La barreja d'excipients ha estat controlada microbiològicament però no hi ha cap control de composició quantitativa.

La caducitat del producte acabat serà menor que la data de reanàlisi de la barreja d'excipients que es el component que té la caducitat més baixa.

La fabricació s'ha previst que es farà en un capsulador que té capacitat per a 300 càpsules ubicat en una àrea amb aire filtrat que segueix els procediments de manteniment de l'Hospital Clínic. Les balances en les que es faran les pesades per aquesta fabricació estan calibrades dins del programa de calibracions del Servei de farmàcia.

Segell de l'empresa inspeccionada i firma del director tècnic o un representant	Segell de la Direcció General de Recursos Sanitaris i firma del/s inspector/s

Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris





Sr. Josep Ribas  
Cap del Servei de Farmàcia  
HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL  
Villarroel, 170  
08036 BARCELONA

El dia 18 de juliol de 2007, inspectors de la Unitat d'Inspecció de l'Assistència Sanitària i del Servei de Control Farmacèutic i Productes Sanitaris van dur a terme una visita d'inspecció (INS07-152a) en la Unitat de Fabricació de Medicaments per Assaigs Clínics del Servei de Farmàcia de l'Hospital Clínic i Provincial, l'objectiu de la qual era verificar el compliment de les normes de correcta fabricació de medicaments per a la preparació d'unes càpsules de dexametasona a utilitzar en l'assaig clínic titulat "Estudio nacional, multicéntrico, aleatorizado, abierto, fase III de Revlimid (Lenalidomida) más dexametasona (ReDex) versus observación en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) quiescente (MM smoldering) con alto riesgo de progresión a MM sintomático" promogut per la Fundació PETHEMA.

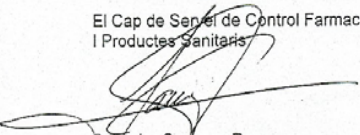
Del contingut de l'acta de la inspecció es desprèn que els equips, les instal·lacions i el sistema de garantia de qualitat de què disposa aquella són adequats per a la fabricació de dexametasona en càpsules per l'assaig clínic esmentat abans. Tanmateix, es van observar les següents deficiències en el compliment de la normativa aplicable:

- D01 (major). No es fa un control de riquesa en dexametasona ni com a primera matèria ni, en les càpsules acabades. (Monografia 388 de la RFE 2004, Annex 13 NCF Punt 34)
- D2 (major). No hi ha un procediment escrit de neteja del capsulador ni de la balança. No hi ha registres de la neteja efectuada. Es va observar que el motlle del capsulador, el qual estava emmagatzemat i disposat per al seu ús, tenia encara restes de producte i no estava protegit per una bossa. (Annex 13 NCF Punts 10 i 13)

Atesa l'existència d'aquestes deficiències cal que es prenguin les mesures adequades per a corregir-les al més aviat possible. Així mateix, li requerim a què, abans del proper 10 de setembre, faci arribar a aquest Servei un programa d'adequació en el qual indiqui, per a cadascuna de les desviacions i/o deficiències esmentades, les mesures correctores que ha aplicat per a corregir-les i la data en que s'han aplicat.

Aprofitem per a comunicar-li que el passat 20 de juliol, des del Servei es va informar a la Unitat d'Assaigs Clínics de la Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris de què la Unitat de Fabricació de Medicaments per Assaigs Clínics del Servei de Farmàcia de l'Hospital Clínic i Provincial disposava de unes condicions adequades per a la fabricació de les esmentades càpsules amb unes garanties de qualitat adequades per a la seva utilització com a medicament per a investigació clínica en l'assaig clínic esmentat abans.

El Cap de Servei de Control Farmacèutic  
i Productes Sanitaris

  
Salvador Casany Pou

Barcelona, 3 d'agost de 2007

90Comunicació desviacions.doc

Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut (ubicació Gran  
Via)

Número: 03596/5097/2007  
Data: 08/08/2007 12:53:13

Registre de sortida





## ENVÍO / RECEPCIÓN MEDICACIÓN

Centro: Hospital Universitario La Fe	
Responsable medicación: María Tordera	Servicio: Servicio de Farmacia
Código del Estudio: QuiReDex	Promotor: Fundación PETHEMA
Investigador Principal: Dr. Javier de la Rubia	Servicio: Servicio de Hematología
Nº EudraCT: 2007-000649-36	
Título: Estudio nacional, multicéntrico, aleatorizado, abierto, fase III de Revlimid (Lenalidomida) más Dexametasona (ReDex) versus observación en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) quiescente (MM smoldering) con alto riesgo de progresión a MM sintomático.	

### Descripción de la medicación:

Nombre del producto:	Dexametasona 20mg	Dexametasona 10mg
Nº de lote:*	75268	76178
Forma farmacéutica:	Cápsulas	Cápsulas
Nº unidades por envase:	10	10
Fecha caducidad:	11/06/08	02/09/08
Cantidad de envases:	2	2
Nº identificación envases:		

\*En caso de que existan más lotes utilizar un nuevo impreso.

### Persona que solicita la medicación:

Nombre: Susana Yagüe	
Empresa: SEIF-88, S.L.	Cargo: Monitora
Fecha: 5/12/2007	Firma:

### Persona que distribuye la medicación:

Nombre: Ylaura Uásquez	
Empresa: Hospital Clinic I Provincial de Barcelona	Cargo: Técnico Farmacia
Fecha: 07/12/2007	Firma:


### Persona que recibe la medicación:

Nombre:	
Servicio:	Cargo:
Fecha: / /	Firma:

Le rogamos nos remita una copia del presente documento, firmado, fechado y con su nombre y el cargo que ocupa al fax 91.740.04.10. Gracias.

Enviar también a Dra. Jover, Fax. 93.227.54.57.



 Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut  
Direcció General  
de Recursos Sanitaris

Sr. Josep Ribas  
Cap del Servei de Farmàcia  
Hospital Clínic i Provincial  
Villarroel, 170  
08036 BARCELONA

Benvolgut senyor,

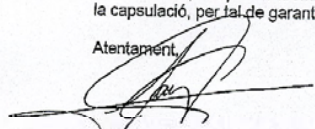
Hem rebut l'escrit que ens heu enviat per tal de donar resposta al que us vàrem enviar el passat 13 de novembre referent a la preparació de càpsules de dexametasona per a utilitzar-les en el marc d'un assaig clínic.

Prenent en consideració la informació que ens faciliteu en aquell escrit i el fet que aquestes càpsules ja s'estan elaborant d'una manera habitual al vostre servei de farmàcia com a fórmula magistral, us informem que s'accepta que el control de qualitat que duguem a terme sigui realitzant:

- una verificació i control estricte de la pesada de tots els ingredients, especialment la dexametasona.
- un control de pes de les càpsules de cada lot de fabricació seguint el procediment descrit en una farmacopea.

D'altra banda, cal que s'extremen les precaucions en l'operació la barreja d'ingredients, prèvia a la capsulació, per tal de garantir una distribució homogènia de la dexametasona en l'excipient.

Atentament,

  
Salvador Cassany Pou  
Cap del Servei de Control Farmacèutic  
i Productes Sanitaris

Barcelona, 23 de novembre de 2007





Sr. Salvador Cassany  
Cap de Servei de Control Farmacèutic  
I Productes Sanitaris  
Direcció General de Recursos Sanitaris  
Gran Via de les Corts Catalanes, 587  
08007 Barcelona

**Ref.: Preparació de càpsules de dexametasona a utilitzar en l'assaig clínic: "Estudio nacional multicéntrico, aleatorizado, abierto, fase III de Revlimid (Lenalidomida) más dexametasona (ReDex) versus observación en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) quiescente (MM smoldering) con alto riesgo de progresión a MM sintomático"**

Benvolgut senyor,

En resposta el vostre escrit de data 13 de novembre d'enguany, referent a les deficiències observades en la inspecció INS07-152a realitzada a la Unitat de Fabricació de Medicaments per Assaigs Clínics del nostre Servei de Farmàcia, us informem el següent:

**D01.** Estem d'acord que el control del principi actiu és de gran importància per garantir que cada lot fabricat compleix amb les especificacions, tanmateix i, tal com indicàvem en el nostre escrit de 4 de setembre, el document d'anàlisi que envia el laboratori, signat pel director tècnic, juntament amb el control de pesada, segons Farmacopea, del producte acabat, caldria que fos suficient garantia.

Els processos descrits en les PNTs són la pesada de la matèria primera i l'excipient i la mescla homogènia de les mateixes. El procés de pesada queda garantit amb el "Certificat de pesada" i la mescla s'entén com un procés farmacèutic "segons art".

Cal assenyalar que la determinació del contingut final del principi actiu en el producte final requereix la posta a punt d'una tècnica per a la seva determinació, a més a més de l'instrumental (HPLC, ultravioleta) del qual no disposem en el servei de farmàcia. Així mateix, al ser la fabricació a escala reduïda, els lots contenen un nombre de càpsules de tan sols 300 (capacitat màxima del capsulador), per la qual cosa el nombre d'anàlisis a realitzar seria molt elevat. De tota manera, les 10 càpsules utilitzades pel control de pesada de cada lot es guardaran mentre l'assaig sigui actiu, per la qual cosa en cas d'urgència, es podrien utilitzar per a un anàlisi puntual.

Aquests controls són els que fem amb la preparació de les càpsules de dexametasona de 20 i 4 mg que preparam, com a fórmula magistral, habitualment, en el nostre Servei i que es dispensen a pacients ambulatoris a través de la nostra Farmàcia Ambulatoria, per evitar que hagin de prendre 20 càpsules d'1 mg de dexametasona cada dia (és la presentació que hi ha al mercat), com a tractament autoritzat per a la seva malaltia.

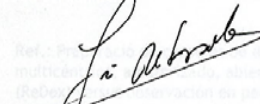
Cal destacar que, a l'estudi proposat, la dexametasona no és el fàrmac experimental, sinó la teràpia de referència (que es combina amb lenalidomida vs abstençió terapèutica), sent el promotor (PETHEMA, un grup cooperatiu sense ànim de lucre) el

qual va estar interessat en proporcionar aquest tractament als pacients també dins el marc de l'assaig clínic.

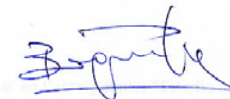
..../...

**D02.** Els procediments de neteja de la balança queden reflectits en els documents ISO i en els fulls de registre de neteja dels mateixos i, encara que de forma habitual es fa una neteja amb pinzell abans i després de cada pesada, això no queda registrat per escrit degut al seu ús continu. Tanmateix donat el caràcter excepcional, en aquest cas, i al tractar-se d'una medicació per a un assaig clínic, ens comprometem a redactar una nova versió de les PNTs on s'inclourà, específicament, que la persona que prepara les càpsules de dexametasona netejarà amb un raspall o pinzell la balança abans i després de cada pesada i que signarà garantint aquest fet en el "Certificat de pesada".

Ben cordialment,



José Ribas  
Cap de Servei de Farmàcia




Begoña Gómez  
Responsable Agència AC

Barcelona, 16 de novembre de 2007





 Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut  
Direcció General  
de Recursos Sanitaris

Sr. Josep Ribas  
Cap del Servei de Farmàcia  
Hospital Clínic i Provincial  
Villarroel, 170  
08036 BARCELONA

Benvolgut senyor,

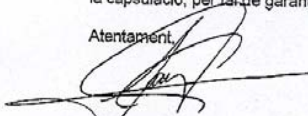
Hem rebut l'escrit que ens heu enviat per tal de donar resposta al que us vàrem enviar el passat 13 de novembre referent a la preparació de càpsules de dexametasona per a utilitzar-les en el marc d'un assaig clínic.

Prenent en consideració la informació que ens faciliteu en aquell escrit i el fet que aquestes càpsules ja s'estan elaborant d'una manera habitual al vostre servei de farmàcia com a fórmula magistral, us informem que s'accepta que el control de qualitat que dugueu a terme sigui realitzant:

- una verificació i control estricte de la pesada de tots els ingredients, especialment la dexametasona.
- un control de pes de les càpsules de cada lot de fabricació seguint el procediment descrit en una farmacopea.

D'altra banda, cal que s'extremi les precaucions en l'operació la barreja d'ingredients, prèvia a la capsulació, per tal de garantir una distribució homogènia de la dexametasona en l'excipient.

Atentament,

  
Salvador Cassany Pou  
Cap del Servei de Control Farmacèutic  
i Productes Sanitaris

Barcelona, 23 de novembre de 2007

